

Beiträge zur Kenntnis des Glykogens.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 4. April 1888

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Ernst Neisser

aus Liegnitz.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Theodor Freyhan.

- Dr. med. Hugo Bauer, prakt. Arzt.

- Dr. med. Ernst Strelitz, prakt. Arzt.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstr. 158.

Herrn Prof. Dr. Paul Ehrlich

in aufrichtiger Hochachtung

sowie

Seiner teuren Mutter

und

seinem verehrten Oheim

Herrn Stadtrat Adolf Prager

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Einer Anregung des Herrn Prof. Ehrlich folgend, wollte ich ursprünglich das Verhalten des Glykogens in den Epithelien am Lebenden untersuchen.

Als Untersuchungsobjekt wählte ich das mit Wurzelscheiden und Haarzwiebel ausgezogene Kopfhaar, einmal weil es von einer grösseren Anzahl von Patienten am leichtesten zu erlangen schien und ferner deshalb, weil es im Gegensatz zu anderen, vom Lebenden erhältlichen Epithelteilen eine Art anatomischer Einheit darstellt, an welcher Gesetzmässigkeiten sich leichter finden lassen würden.

Die ersten am eigenen Haare ausgeführten Versuche ergaben zwar sofort die Anwesenheit von Glykogen, doch liess sich dasselbe mit der angewendeten Jod-Gummi-Methode (s. unten) nur mehr oder weniger diffus verbreitet deutlich machen.

Die mannigfachen Versuche, welche nun angestellt wurden, um die möglichst klare Aufhellung der Haarscheiden mit der Erhaltung ihrer Form und des gesamten so leicht löslichen Glykogens zu verbinden, führten zu folgender Methode:

Das Haar wird in einem Glasgefässe in Joddampf frei hängend so lange gelassen, bis die Haarwurzel

völlig gebräunt ist — über reinem Jod ungefähr ein bis zwei Minuten bei glykogenreicher Wurzel, und nur bei solchen kommt es zu dieser intensiven Färbung; über Jod-Jodkalilösung ungefähr fünf bis zehn Minuten. — Die Haarwurzel wird darauf auf einem Objektträger mit einem Tropfen einer wasserfreien Lösung von Chloralhydrat in Glycerin (vom Brechungsindex = 1,508)¹⁾ übergossen und mit Deckglas versehen.

Die so behandelte Wurzel erscheint, nachdem die durch Übersättigung mit Jod entstandene Überfärbung im Verlauf von 12—48 Stunden völlig verschwunden ist, ganz durchsichtig und farblos, während das darin enthaltene Glykogen in Gestalt tiefbraun gefärbter Körnchen in den Zellen der äussern Wurzelscheide sichtbar ist. Je länger die Präparate liegen, um so deutlicher tritt das Netzwerk der glykogenhaltigen Zellen hervor, während das Strukturbild der Wurzel immer durchscheinender wird.

Grade in dieser maximalen Entfärbung und Aufhellung des Gewebes, aus welchem die Glykogenzellen auf das schärfste hervortreten, liegt der Wert dieser Methode, welche sich dadurch besonders für die einschlägigen Untersuchungen an der Epidermis zu eignen scheint; andererseits dürfte die Jodgummimethode durch ihre grosse Einfachheit und Sicherheit doch bei leicht zerreissbaren Schnittpräparaten den Vorzug verdienen.

¹⁾ Von Zeiss in Jena geliefert. Über die Art der Herstellung haben wir nichts Genaueres erfahren.

Anmerkung: Versuche, durch Herstellung einer Lösung von Jod-Chloralglycerin die Methode zu vereinfachen, hatten kein befriedigendes Ergebnis.

Die Untersuchung an den eigenen Haaren, welche sich zufälligerweise durch gleichmässig starke und lange Wurzeln besonders gut eigneten, ergab allemal dasselbe Bild:

Der Haarschaft im Bereiche der Wurzelscheiden zeigte sich von einem Mantel [im ideellen Querschnitt] glykogenreicher Zellen umgeben, welcher der äusseren Wurzelscheide entsprach und [im Längsschnitt] in der Wurzelmitte seine grösste Mächtigkeit hatte, nach oben und unten hin sich verschmälerte; Haarschaft und Zwiebel waren stets frei von Glykogen.

Von Untersuchungen fremder Haare — es fand sich sowohl im ergrauten wie im braunen und blonden Haare Glykogen — wurde zur Zeit abgesehen, da es sich zeigte, dass die variable Beschaffenheit der Wurzeln ausgezogener und insbesondere ausgefallener Kopfhare die Gewinnung sicherer Schlüsse sehr in Frage stellte.

Bei einer eventuellen Wiederaufnahme dieses Gegenstandes würde es sich empfehlen, Cilien-, Bart- oder Schamhaare zu verwenden, deren Wurzeln eine zwar geringere aber konstantere Grösse haben.

Anmerkung: Erwähnt sei ein eigentümlicher Befund in den Haaren eines Syphilitischen, welche sich bei wiederholter mikroskopischer Untersuchung von einer grossen Anzahl feinsten Quecksilberkügelchen

durchsetzt zeigten; diese Thatsache dürfte insofern nicht ohne Belang sein, als ein längeres Verweilen dieses Metalles in den Kopfhaaren auf die Erhaltung derselben einen nachteiligen Einfluss auszuüben wohl geeignet erscheint.

Demnächst stellte mir Herr Prof. Ehrlich die Aufgabe, zu untersuchen, in welcher Weise der Glykogengehalt der Leber durch eine Reihe chemisch verschiedener Körper beeinflusst wird.

Die Kenntnis von der Wirkung solcher Stoffe, insbesondere giftiger Substanzen, auf die glykogene Funktion der Leber ist noch keine allzu reiche. Dass durch Arsen, Phosphor und Chlor das Glykogen aus der Leber verschwindet, ist durch die Untersuchungen von Böhm und Rosenbaum festgestellt worden. Die Arbeiten von Külz²⁾ haben ferner gezeigt, dass durch Abkühlung, forcierte Bewegung (insbesondere auch Krämpfe) oder Inanition der Glykogengehalt der Leber wesentlich vermindert und zum Verschwinden gebracht werden kann. Dasselbe Resultat erreichte Dock³⁾ durch Curarevergiftung und machte es auch für den Bernard'schen Zuckerstich wahrscheinlich. Auch das Phloridzin hat nach v. Mering⁴⁾ die gleichen Wirkungen.

Auf der andern Seite konstatierte Röhmann⁵⁾

²⁾ Külz. Pflügers Arch. f. Phys. B. XXIV.

³⁾ Dock. Ibidem. B. V.

⁴⁾ v. Mering. Centralblatt f. d. med. Wissensch. Bd. 30.

⁵⁾ Röhmann. Pflügers Arch. f. Phys. 1886. B. 39.

eine Vermehrung des Leberglykogens bei Fütterung mit einigen stickstoffhaltigen Körpern, mit den Amidoverbindungen Asparagin und Glycocoll und mit Ammoniak, v. Mering⁶⁾ das gleiche für das Glykosid Arbutin.

Schliesslich hat nach den Untersuchungen von Weiss⁷⁾ und von Luchsinger⁸⁾ Fütterung mit Glycerin denselben Erfolg.

Eine Erweiterung dieser Kenntnisse von der Wirkung chemischer Körper auf den Glykogengehalt der Leber dürfte der Beziehungen wegen wünschenswert erscheinen, welche letzterer zur Frage von der Glykosurie, dem Diabetes, hat, seitdem v. Frerichs⁹⁾ auf Grund seiner Untersuchungen am Lebenden die Ansicht ausgesprochen hat, dass bei länger dauernder Glykosurie die glykogene Funktion der Leber aufgehoben werde, der Nahrungszucker direkt ins Blut übergehe.

Es hat bis vor kurzem an Mitteln gefehlt, dieser Frage experimentell näher zu treten, so lange als ein chemischer Körper nicht bekannt war, mit welchem man an Tieren eine Glykosurie von genügend langer Dauer hervorrufen konnte. Seit der Claude-Bernard'schen Entdeckung von der diesbezüglichen Wirkung

⁶⁾ v. Mering. Pflügers Arch. f. Phys. B. 14.

⁷⁾ Weiss. Sitzungsberichte d. kgl. Akademie der Wissenschaft. B. LXVII. 3. Abtlg. 1873.

⁸⁾ Luchsinger. Pflügers A. f. Phys. B. VIII.

⁹⁾ v. Frerichs. Diabetes. Berlin 84.

des Zuckerstichs sind eine grosse Reihe ähnlich wirkender Eingriffe und Gifte bekannt geworden: Curare, Chloroform, Äther, Chloral, Amylnitrit, Schwefelkohlenstoff, Chlorkohlenstoff, Morphin, Sublimat, Kohlenoxydgas; ferner Reizung des Vagus (Bernard, Külz u. a.), des Depressor (Filehne), Durchschneidung des Ischiadicus, des Rückenmarks (Külz, Schiff, Böhm und Hoffmann), Einbringung von Säuren in den Magen (Külz), von selbst indifferenten Substanzen in die Blutbahn (Bock-Hoffmann), Vergiftung mit Nitrophenylpropionssäure (Hoppe-Seyler), Infektionskrankheiten (Cholera, Milzbrand), psychische Erregungen u. s. w. Aber erst seit v. Mering gefunden hat, dass es gelingt, durch Fütterung mit Phloridzin Tiere so lange glykosurisch zu erhalten, als sie diesen Stoff bekommen, ist die Grundlage für solche Untersuchungen geschaffen.

Was die bei unsern Untersuchungen angewendete (unten beschriebene) mikrochemische Methode betrifft, so sei bemerkt, dass dieselbe für den qualitativen Nachweis vollkommen genügen dürfte. Wenn auch nicht geläugnet werden soll, dass, wie v. Wittich und Epstein annehmen, die Leber nicht in allen ihren Teilen gleichmässig oder gleichzeitig Glykogen produziert, so gehören diese Unregelmässigkeiten doch nach Prof. Ehrlichs vielfachen Untersuchungen zu den Ausnahmen; eine etwa daraus entstehende Fehlerquelle ist in unsern Untersuchungen um so mehr ausgeschlossen, als bei der Kleinheit der Mäuseleber die

untersuchten Schnitte schon einen beträchtlicheren Teil des Organes ausmachten.

Zur Untersuchung kamen 130 Lebern von Mäusen, welche mit ungefähr 80 verschiedenen Stoffen gefüttert worden waren. Von jeder Leber wurden mehrere Schnitte (10—35 mm dick) untersucht, und zwar mit der Ehrlichschen Jodgummi-Methode¹⁰⁾. Die Schnitte wurden kurze Zeit in Celloidin gebettet, in absolutem Alkohol geschnitten, auf dem Objektträger mit einem Tropfen Jodgummi bedeckt, der mehrfach erneuert wurde, 15 Minuten unter öfterem Hin- und Herschwenken liegen gelassen und schliesslich mit Deckglas versehen. Die Glykogenfärbung tritt in den meisten Fällen im Verlaufe einer halben Stunde deutlich hervor, verstärkt sich aber in den nächsten 24 Stunden derart, dass es durchaus nötig ist, die Schnitte am nächsten Tage nochmals zu durchmustern, um Spuren von Glykogen nachzuweisen, resp. das völlige Fehlen solcher mit Sicherheit festzustellen. Bemerkt sei noch, dass auch die kleinsten Spuren sich deutlich als in den einzelnen Leberzellen enthalten erkennen lassen; eine an der Peripherie der Schnitte öfters auftretende Rotgelb-Färbung darf nicht auf das Vorhandensein von Glykogen bezogen werden, erklärt sich vielmehr daraus, dass bei der Anwendung grosser Mengen absoluten Alkohols zur

¹⁰⁾ Ehrlich. Zeitschrift für klin. Medizin.

Härtung die peripheren Schichten in eine anscheinend homogene jodaufspeichernde Zone umgewandelt werden.

Anmerkung: Wässrige Jodlösungen sind zur Darstellung des Glykogens nicht zu verwenden, da sie dasselbe aus Lebern, die kürzere Zeit in Alkohol gelegen haben, schnell extrahieren. Prof. Ehrlich, der dieselbe Erfahrung gemacht hat, hat zur Erklärung angeführt, es sei das Glykogen in den Zellen mit einem andern chemischen Körper, dem „Glykogen-träger“ verbunden, welcher bald leicht löslich — wie in der Leber, — bald schwer löslich sei — wie in Epithelien (Knorpel). Ich habe nun an einer Kaninchenleber, welche vor 3 Jahren grosse Mengen in Wasser leicht löslichen Glykogens enthielt und seitdem in absolutem Alkohol liegt, nochmals Löslichkeitsversuche angestellt und die eigentümliche Tatsache gefunden, dass Schnitte, die selbst 14 Tage in grossen Mengen destillierten Wassers unter täglichem Umschütteln gelegen hatten, so gut wie ihren Gesamtgehalt an Glykogen bewahrt hatten — soweit sich dies mikroskopisch beurteilen lässt.

Dass das Glykogen selbst in seiner chemischen Konstitution durch den Alkohol geändert worden wäre, ist nicht wohl anzunehmen, vielmehr scheint es, als ob der Träger des Glykogens durch die jahrelange Einwirkung des absoluten Alkohols seine Löslichkeit eingeüsst habe.

Beginnen wir nun mit der Anführung der Leberbefunde, so ergab sich zunächst die auffallende Tatsache, dass unter sämtlichen untersuchten 130 Lebern nur 32 Glykogen enthielten und von diesen wiederum 11 nur Spuren. Es erschien ohne weiteres sehr unwahrscheinlich, dass die grosse Anzahl chemisch ganz verschiedener Stoffe, die zur Fütterung verwendet worden waren, als einzige Ursache dieses negativen Glykogenbefundes angesehen werden sollte. Dass das Material einwandfrei ist, geht aus den später zum Teil anzuführenden Sektionsprotokollen hervor; die Tiere wurden mit genau vorgeschriebenen Mengen täglich gefüttert und nach dem Tode frisch untersucht; wo letzteres nicht der Fall war, ist es ausdrücklich bemerkt. Übrigens fand Külz¹¹⁾ in einer Schweineleber noch 5 Tage nach dem Tode nicht unbeträchtliche Mengen Glykogen, und auch unter unsern Lebern zeigte die eines schon angefaulten (Morphin-) Tieres bedeutenden Glykogengehalt.

Viel wahrscheinlicher war es, dass das Fehlen des Glykogens in so vielen Lebern durch Zustände der Inanition und Agone seine Erklärung finde.

Thatsächlich zeigten auch unter 41 Lebern getöteter Tiere 21 Glykogen, während von 89 gestorbenen nur 11 (davon 5 Spuren) aufwiesen.

Hierbei ist zu bemerken, dass unter „gestorben“ zunächst auch die in agonalem Zustande getöteten

¹¹⁾ l. c.

Tiere mit einbegriffen sind, während unter „getötet“ die gesund, leicht und schwer krank getöteten verstanden sind, eine Einteilung, welche den in Frage kommenden Verhältnissen wohl am besten entspricht; bei der Einheitlichkeit der Sektionsbeobachtung dürften auch die Grenzen des „krank“ vom „agonal“ als genügend scharfe gelten.

Ich führe also zunächst die Reihe der gestorbenen Tiere an (auf eine Anordnung der verfütterten Stoffe nach ihrer chemischen Zusammengehörigkeit glaube ich bei der grossen Mannigfaltigkeit derselben verzichten zu sollen; ich führe sie deshalb in alphabetischer Reihenfolge an):

Tabelle I.

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
1. Acetoparanisol	4 Tage	—	—
2. Acetoparatoluidin	10 -	ziemlich leer	—
3. Acetophenon	17 -	leer	—
4. Acetothienon	4 -	Darm voll	—
5. —	7 -	mässig voll	—
6. —	3 -	voll	Urin ohne Zucker
7. Amygdalin	2 -	ziemlich voll	—
8. Anilin	14 -	leer	—
9. —	5 -	ziemlich leer	—
10. Anthranilsäure	7 -	leer	—
11. Antipyrin	10 -	—	—
12. Apiol	5 -	leer	—
13. Azobenzol	3 -	noch Speisereste	—
14. —	15 -	—	—
15. Bergapten	11 -	—	angefault
16. Binitronaphtol	2 -	mässig voll	—

(Martsiusgelb)

	Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
17.	Borneol	—	—	—
18.	Chloralecyanhydrat	8 Tage	voll	Darm angefault
19.	—	4 -	mässig voll	leicht faul
20.	Cocain	3 -	ziemlich voll	—
21.	Coniferin 20 %	1 -	Darm voll	—
22.	Cumarin	2 -	voll	—
23.	— 2 %	5 -	mässig voll	—
24.	— 2 %	9 -	—	—
25.	— 1 %	21 -	leer	—
26.	Glycerin	10 -	—	—
27.	—	—	leer	—
28.	Glycocol 13 $\frac{1}{3}$ %	9 -	leer	—
29.	Guanidin	3 -	leer	—
30.	Helenin	3 -	leer	—
31.	Hesperidin (ungiftig)	—	mässig leer	—
32.	Jodoform	1 -	leer	—
33.	Kochsalz	17 -	leer	—
34.	Kochsalz 13 % — Harnstoff 2 %	—	schwach gefüllt	—
35.	Lupinin	8 Tage	—	angefault
36.	Menthol	—	—	—
37.	Metanitrophenol	—	—	—
38.	Methylenblau	—	—	—
39.	Morphium	22 Tage	—	angefault
40.	Mytilotoxin	—	frischer Magensaft	—
	(Muschelgift)			
41.	—	—	mässig gefüllt	—
42.	Naphtol	2 Tage	ziemlich leer	—
43.	Natrium salicylicum	3 -	—	angefault
44.	Nitrosodimethylanilin	9 -	—	—
45.	Orthamidophenol	1 -	—	—
46.	Orthonitrophenol	—	—	—
47.	Paramidophenol- chlorhydrat	3 Tage	mässig leer	—

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
48. Paranitrophenol	—	—	—
49. Phloridzin	3 Wochen	mässig voll	—
50. Phloridzin 2 %	10 Tage	leer	—
51. — 1 %	16 -	noch Reste	—
52. Phloridzin-Thio- harnstoff	22 -	voll	—
53. —	16 Stunden	voll	—
54. Phloretin	—	leicht faul	—
55. Piperin	3 Tage	leer	—
56. Rhodamin	4 Wochen	leer	vielleicht verhungert
57. Tetramethyldiamido- triphenylmethan	7 Tage	—	angefault
58. Thallinthioharnstoff	8 -	mässig voll	angefault
59. Thioresorcin	9 -	—	—
60. Toluidin	1 Tag	—	angefault
61. —	8 Tage	leer	—
62. Triphenylmethan	1 Tag	ziemlich voll	—
63. Vanillin	11 Tage	gefüllt	—

Gestorben waren ferner folgende mit Mäuse-
septicämie und mit Tetragonus geimpfte Tiere:

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
64. Septicämie	1 Tag	Magen voll	—
65. —	2 Tage	—	—
66. —	—	Magen voll	—
67. —	—	—	—
68. Tetragonus	1 Tag	—	—
69. —	4 Tage	leer	—
70. —	26 -	—	—

Hieran schliessen sich die agonal getöteten Tiere:

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
71. Asaron	5 Tage	—	—
72. Azobenzol	5 -	voll	—
73. Carbothialdin	4 -	leer	—

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
74. Cocain	46 Stunden	mässig voll	Urin ohne Zucker
75. —	7 Tage	prall gefüllt	—
76. Cumarin 1 1/2 %	11 -	leer	—
77. Dibromazobenzol	14 -	leer	—
78. Glycerin	17 -	ganz leer	—
79. Harnstoff 72 %	18 -	mit Gas gefüllt	—
80. Kochsalz-Glycerin-Harnstoff	—	—	—
81. Nerolin	2 Tage	leer	—
82. —	4 -	—	—
83. Nitrophenylpropion-säure	8 -	Därme leer	—
84. Orthonitrophenol	3 -	leer	—
85. Phenylhydrazin-sulfosaures Natrium	10 -	leer	—
86. Phloridzin 4 %	2 -	mässig voll	—
87. —	3 -	mässig voll	—
88. Phloridzin 1 % Alkohol	12 -	leer	Urin viel Zucker
89. Septicämie	60 Stunden	—	—

Von allen diesen 89 gestorbenen (resp. agonal getöteten) Tieren enthielten nur folgende 11 Leberglykogen:

Tabelle II.

Gefüttert mit:	Glykogengehalt:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
1. Amygdalin (No. 7)	sehr viel	—	—	—
2. Morphinum (No. 39)	reichlich	22 Tage	angefault	—
3. Mytilotoxin (No. 40)				
(Muschelgift)	nichtsehr viel	—	frischer Magensaft	—
4. — (No. 41)	ziemlich viel	—	mässig gefüllt	—
5. Kochsalz-Glycerin-Harnstoff (No. 80)	sehr viel	—	—	agonal getötet
6. Cocain 1 % (No. 75)	viel	7 Tage	prall gefüllt	agonal getötet

während folgende nur Spuren zeigten:

Gefüttert mit:	Versuchsdauer:	Magendarm:	Bemerkungen:
7. Nitrophenylpropion- säure (83)	8 Tage	Därme leer	agonal getötet
8. Kochsalz (33)	17 -	leer	—
9. Phloridzin-Thioharn- stoff (52)	22 -	voll	—
10. Piperin (55)	3 -	leer	—
11. Septicämie (66)	—	voll	—

Aus diesen Befunden geht mit einiger Sicherheit hervor, dass aus einem negativen Glykogenbefund bei einem gestorbenen Tiere ein Rückschluss auf die Einwirkung des betreffenden verfütterten Stoffes auf die glykogene Funktion der Leber nicht gezogen werden darf, dass vielmehr das Verschwinden des Glykogens mit Vorgängen der Inanition und Agone in ursächliche Beziehung gebracht werden muss. Wurde doch sogar bei den Tieren das Glykogen vermisst, welche mit Glycerin und Glycocoll gefüttert worden waren, also mit Stoffen, deren glykogenanhäufende Eigenschaft feststeht.

Um den Einfluss der Inanition festzustellen, ist in den meisten Fällen der Füllungszustand des Magendarmkanals festgestellt worden.

Es muss daher der negative Glykogenbefund bei denjenigen Tieren der oben angeführten Reihe auffallen, bei welchen die Versuchszeit eine überaus kurze war, der Magen sich reichlich gefüllt zeigte. Es sind dies die Tiere, welche mit Phloridzin (No. 49, 51, 86,

87), Cumarin (22, 23), Coniferin (21), Cocain (20, 74)* gefüttert worden waren.

Um die Frage zu entscheiden, ob wirklich, wie es hiernach den Anschein hat, die genannten Stoffe den Glykogenschwund veranlasst haben, musste man die Versuchsanordnung derart ändern, dass nicht tödliche Dosen derselben zur Anwendung kämen. In der That werden wir auch in der später aufzuführenden Liste getöteter Tiere eine Bestätigung für die eben ausgesprochene Vermutung finden.

Auf der andern Seite wird man jenen Tieren ein besonderes Interesse zuwenden müssen, welche als die einzigen unter 89 grössere Glykogenmengen in der Leber aufwiesen, insbesondere also, — von den spurenhaltigen abgesehen — denjenigen welche mit

1. Morphinum (angefault!),
2. Amygdalin,
3. Mytilotoxin

gefüttert worden waren.

Der Schluss, dass diese 3 Stoffe einen positiven Einfluss auf die Erhaltung des Leberglykogens ausüben, resp. seine weitere Umsetzung verhindern oder verzögern, dürfte hiernach gerechtfertigt erscheinen.

*) Glykogenfrei waren 2 Cocaïntiere, *welche mit vollem Magen gestorben resp. agonal getötet waren; auch ein getötetes enthielt nur Spuren; ein einziges, agonal mit vollem Magen getötetes enthielt viel, war jedoch mit nur 1 % unter Unterbrechungen gefüttert worden.

Anmerkung: Man könnte daran denken, diese Eigenschaft des Morphioms mit seinen bekannten guten Wirkungen bei der Behandlung des Diabetes in Verbindung zu bringen. Übrigens sei hier bemerkt, dass auf Nach- und Einzeluntersuchungen nicht eingegangen werden konnte; dieselben lagen ausserhalb des Planes dieser Arbeit, in welcher nur die Gesichtspunkte hervorgehoben werden sollen, welche sich aus einer etwas grösseren Untersuchungsreihe ergeben würden, um die Grundlage für Einzel Forschungen abgeben zu können.

Gehen wir nun zu der Reihe der 41 getöteten Tiere über, von welchen 21 Glykogen enthielten, so kann, wie aus dem bisher Gesagten erhellt, auch der überaus häufige positive Glykogenbefund nicht ohne weiteres mit den verfütterten Stoffen in Beziehung gebracht werden, vielmehr erklärt er sich in den meisten Fällen einfach aus dem mehr oder weniger guten Gesundheitszustande der Tiere, welche überdies, wie auch die gestorbenen, alle mit kohlenhydrathaltiger Nahrung gefüttert worden waren. Hingegen werden diejenigen Tiere Beachtung verdienen, in deren Lebern trotz verhältnismässig guten Gesundheitszustandes kein Glykogen gefunden wurde.

Folgende getötete Tiere enthielten Glykogen:

Tabelle III.

Stoff:	Versuchs- dauer:	Magen:	Bemerkungen:	Glykogen- gehalt:
1. Mytilotoxin	3 Tage	mässig voll	unter Krämpfen getötet	viel
2. —	—	mässig voll	schwer krank	massenhaft
3. —	4 Tage	mässig voll	—	enthält Glykogen
4. Umbelliferon	12 -	—	gesund	viel
5. Ichthyol 10%	3 -	ganz leer	krank. Urin ohne Zucker	viel
6. Erythrophloein	—	ziemlich voll	unter Krämpfen getötet	viel
7. Asparagin 13 $\frac{1}{3}$ %	—	—	ganz gesund	sehr viel
8. Arbutin	8 Tage	mässig voll	gesund	sehr viel
9. Traubenzucker	3 -	mässig voll	gesund	sehr viel
10. Glykogen	3 -	ziemlich voll	gesund	sehr viel
11. Codein	6 -	ganz voll	—	sehr viel
12. Harnstoff 40%	4 -	mässig voll	—	sehr viel
13. Phenylharnstoff	4 -	voll	krank	ziemlich viel
14. Phloridzin 1%	4 Woch.	leer	krank	ziemlich viel
15. Menthol	7 Tage	mässig voll	—	nicht sehr viel
16. Phloridzin	1 $\frac{1}{2}$ —1%	6 Woch. mässig voll	—	Spuren
17. Flavanilin	4 Tage	—	krank	Spuren
18. Dimethylpara- phenylendiamin	2 -	leer	—	Spuren
19. Cocain	—	—	ziemlich schwer krank	Spuren
20. Pilocarpin	3 -	leer	ziemlich munter	Spuren
21. —	11 -	wenig gefüllt	ziemlich krank	Spuren

Hervorzuheben wären in dieser Reihe die 3 mit Mytilotoxin vergifteten Tiere, welche sehr viel Glykogen enthielten, obwohl sie z. T. schwer krank, eines unter Krämpfen, getötet waren.

Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den oben angeführten zweier gestorbener Mytilotoxintiere, welche ebenfalls Glykogen enthielten.

Auch bei dem Ichthyoltiere (No. 5), welches krank getötet wurde, und dessen Magen ganz leer war, sowie bei dem Erythrophloeintier (No. 6), das unter Krämpfen getötet wurde, müssen die vorgefundenen grossen Glykogenmengen bemerkenswert erscheinen.

Es folgt nun die Reihe derjenigen getöteten Tiere, in deren Lebern kein Glykogen gefunden wurde:

Tabelle IV.

Stoff:	Versuchsdauer:	Magen:	Bemerkungen:
1. Amarin	5 Tage	leer	—
2. Antipyrin	6 -	leer	—
3. Asparagin 50%	3 -	voll	gesund getötet
4. Coniferin 20%	5 -	leer	gesund
5. Cumarin 2%	5 -	voll	gesund
6. Dimethylhydrochinon	9 -	leer	schwer krank
7. Dimethylparaphenylendiamin	4 -	leer	krank
8. Narcotin	6 -	—	schwer krank
9. Oleum Betel	6 -	—	noch kräftig
10. Papain	4 -	ziemlich leer	leicht krank
11. Paroxybenzaldehyd	12 -	mässig voll	Harn reduziert
12. Phenylthioharnstoff	2 -	—	in Krämpfen getötet
13. Phloridzin 4%	19 -	leer	krank
14. — 4%	3 -	mässig voll	krank
15. — 2½%	10 -	leer	—
16. Phloridzin 4% + Cumarin 2%	5 -	—	krank

Stoff:	Versuchsdauer:	Magen:	Bemerkungen:
17. Phloridzin + Azo- benzol	18 Tage	mässig voll	krank
18. Phloridzin + Ace- tothienon	3 -	—	krank
19. Salicylresorcin	2 -	mässig voll	tetanisch getötet
20. Thallinbase	7 -	ziemlich leer	krank

Aus dieser Reihe will ich nur diejenigen Tiere herausheben, welche glykogenfrei waren, obwohl sie bei voller Gesundheit und meist mit gefülltem Magen getötet wurden, nämlich die mit

- 1) Papaïn (No. 10)
- 2) Asparagin (No. 3)
- 3) Coniferin (No. 4)
- 4) Cumarin (No. 5)
- 5) Phloridzin (s. unten)

gefütterten.

Was das Asparagintier betrifft, so ist dabei in Betracht zu ziehen, dass die Beeinflussung der glykogenen Funktion seitens chemischer Substanzen auch von der Grösse der angewandten Dosen abhängig sein kann, derart, dass eine geringere sie erhöht, eine grössere mit dem Leben verträgliche sie herabsetzt. Röhmann¹²⁾ hat bei Fütterung mit Asparagin die vermehrte Glykogenbildung festgestellt; dementsprechend fanden auch wir bei dem mit $13\frac{1}{3}\%$ gefütterten Tiere (No. 7 Liste getöteter g-haltiger Tiere) eine sehr erhebliche Menge Glykogen; wurde aber der Prozentsatz

¹²⁾ l. c.

des Asparagin auf 50 % gesteigert (No. 3 T. IV) so verschwand das Glykogen vollkommen aus der Leber. Beide Tiere waren unter gleichen Umständen ganz gesund und mit vollem Magen getötet worden.

Ein ähnliches Verhältnis glauben wir auch bei andern Stoffen (Cocain, Phloridzin, Harnstoff) konstatieren zu können.

Das Coniferintier (20 %) war bei voller Gesundheit getötet worden; ein zweites, ebenfalls 20 %iges, welches bereits nach einem Tage gestorben war, enthielt bei gefüllten Därmen ebenfalls keine Spur Glykogen.

Von den 6 mit Cumarin gefütterten Tieren enthielt kein einziges auch nur Spuren von Glykogen, und zwar war von diesen eines (2 %) ganz gesund und mit vollem Magen getötet worden, eines (2 %) mit vollem Magen gestorben, eines agonal getötet, und zwei mit leerem resp. mässig vollem Magen gestorben.

Dieser gleichmässig negative Befund dürfte mit den von Prof. Ehrlich¹³⁾ gefundenen tiefgreifenden Leberveränderungen atrophisch hämorrhagischer Natur, welche das Cumarin macht, wohl in Beziehung zu bringen sein.

Schliesslich seien noch diejenigen Tiere einer gesonderten Besprechung unterzogen, welche mit

¹³⁾ Vortrag, gehalten in der Gesellschaft der Charité-Ärzte. Februar 88.

Phloridzin gefüttert worden waren, einmal, weil eine grössere Reihe dieser Tiere zur Untersuchung kam (11 waren mit Phloridzin allein, 6 andre mit diesem und noch einem andern Stoffe gefüttert worden) und ferner, weil dieser chemische Körper seit v. Merings bereits erwähnten Untersuchungen besonderes Interesse gewonnen hat. Letzterer hat auch bereits einen durchaus negativen Einfluss des Phloridzins auf die glykogene Funktion der Leber nachgewiesen.

Von unsern 17 Phloridzintieren waren 13 völlig glykogenfrei, nämlich:

Tabelle V.

Gefüttert mit:	Todesart:	Magen:	Versuchsdauer:
1. Phloridzin 4%	krank getötet	Magen leer	19 Tage
2. — 4%	krank getötet	mässig voll	3 -
3. — 4%	agonal getötet	mässig voll	9 -
4. — 2½%	gesund getötet	leer	10 -
5. — 4%	präagonal getötet	mässig voll	2 -
6. — 2%	gestorben	leer	10 -
7. —	gestorben	mässig voll	3 Wochen
8. — 1%	gestorben	noch Speisereste	16 Tage
9. — 4% + Cumarin 2%	krank getötet	mässig voll	5 -
10. Phloridzin + Azo- benzol	krank getötet	mässig voll	18 -
11. Phloridzin + Al- kohol	agonal getötet	leer	12 -
12. Phloridzin + Ace- tothienon	krank getötet	—	3 -
13. Phloridzin 4% + Thioharnstoff 1½%	gestorben	voll	5 -

Nur folgende 3 Tiere enthielten Glykogen; davon
2 nur Spuren:

	Gefüttert mit:	Todesart:	Magen:	Versuchsd.:
1.	Phloridzin $\frac{1}{2}$ —1% (Spuren)	getötet	zieml. voll	6 Wochen
2.	— $\frac{1}{2}$ —1% (ziemlich viel G.)	krank getötet	leer	4 -
3.	— 1—4% + Thioharn- stoff (Spuren)	getötet	voll	3 -

Während also von 16 Phloridzintieren 13, die unter verschiedenen Umständen, gesund oder krank, mit vollem oder leerem Magen nach kürzerer oder längerer Versuchsdauer getötet oder gestorben waren, allemal das Glykogen vermissen liessen (die meisten waren mit 4%, eines mit 2%, eines mit 1% gefüttert worden), zeigten nur zwei Tiere Spuren und eines grössere Mengen von Glykogen, welche wochenlang mit nur 1—1½% Phloridzin gefüttert waren, ein Resultat, welches ebenfalls geeignet erscheint, den ungünstigen Einfluss des Phloridzins auf die glykogene Funktion der Leber sicher zu stellen.

Am Schlusse dieser Arbeit erlaube ich mir, Herrn Geheimen Rat Prof. Dr. Gerhardt für die gütige Erlaubnis, im Laboratorium arbeiten zu dürfen, sowie Herrn Prof. Ehrlich meinen besten Dank für die gütige Überlassung des Materiales, sowie für seine freundliche Unterstützung und mannigfache Anregungen auszusprechen.

Thesen.

I.

Für die rationelle Therapie des Diabetes ist die auf einer grösseren Basis beruhende Kenntnis von der Einwirkung chemischer Substanzen auf die glykogene Funktion der Leber von grösster Wichtigkeit.

II.

Der Symptomkomplex des sogenannten „railway spine“ entspricht weit mehr Läsionen des Gehirns und der Psyche als solchen des Rückenmarkes.

III.

Die operative Eröffnung eines Gehirnabscesses vermag noch in Agone lebensrettend zu wirken.

Lebenslauf.

Verfasser, Sohn des Kaufmanns Salomon Neisser, geboren den 16. Mai 1863 zu Liegnitz, jüdischer Konfession, besuchte das dortige städtische Gymnasium, welches er Ostern 1883 mit dem Reifezeugnis verliess, um Medizin zu studieren. Er studierte an den Universitäten: Berlin, Breslau, Freiburg i. B. und Heidelberg und bestand im Februar 1886 das Tentamen physicum, am 3. Februar 1888 das Tentamen rigorosum.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen und nahm an den praktischen Übungen folgender Professoren und Docenten teil: Arnold, Bäumlcr, v. Bergmann, Bernthsen, Born, Bunsen, v. Dusch, Ewald, Gegenbaur, Gerhardt, Grunmach, Hasse, Horstmann, Kast, Kraske, v. Kries, Kühne, Lassar, Leyden, L. Lewin, Liebreich, Martin, Meyer, Nuhn, Olshausen, Pfitzer, Strasser, Schweigger, Schottelius, Wiedersheim, Winter.

Allen seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser an dieser Stelle seinen ergebensten Dank aus.
